



LIPITAB 30

Atorvastatin 30 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin calci trihydrat32,55 mg
(tương đương Atorvastatin30,00 mg)

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose 101, Calcium carbonat heavy, Povidone K30, Polyplasdone XL -10, Sodium lauryl sulfate, Talc, Aerosil, Magnesium stearate, Hydroxypropylmethyl cellulose 606, Titanium dioxyd, Polyethylen glycol 6000.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lặn lặn.

3. Chỉ định

Tăng cholesterol máu

Atorvastatin được chỉ định như một chất bổ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm mức tăng cholesterol toàn phần (Total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B và triglycerid ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 10 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu nguyên phát bao gồm cả gia đình tăng cholesterol máu (biến thể dị hợp tử) hoặc tăng lipid máu kết hợp (hỗn hợp) (tương ứng với phân loại IIa và IIb của phân loại Fredrickson) khi đáp ứng với chế độ ăn uống hợp lý và các biện pháp không dùng thuốc khác không phù hợp.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần (TC) và LDL-cholesterol ở người lớn bị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử như một chất bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ như khử LDL) hoặc nếu các phương pháp điều trị như vậy không khả dụng.

Phòng chống bệnh tim mạch

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành được cho là có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch lần đầu, như một biện pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

4. Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi dùng atorvastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị với atorvastatin.

Liều nên được cá nhân hóa theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg x 1 lần/ngày. Nên điều chỉnh liều trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều tối đa là 80 mg một lần một ngày.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu kết hợp (hỗn hợp)

Đa số bệnh nhân được kiểm soát bằng atorvastatin 10 mg x 1 lần/ngày. Đáp ứng điều trị rõ ràng trong vòng 2 tuần, và đáp ứng điều trị tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng được duy trì trong quá trình điều trị mạn tính.

Tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử

Bệnh nhân nên được bắt đầu với atorvastatin 10 mg mỗi ngày. Liều nên được cá nhân hóa và điều chỉnh sau mỗi 4 tuần thành 40 mg mỗi ngày. Sau đó, có thể tăng liều lên tối đa 80 mg mỗi ngày hoặc có thể kết hợp chất cô lập axit mật với 40 mg atorvastatin một lần mỗi ngày.

Tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử

Chỉ có sẵn dữ liệu hạn chế (xem phần 12).

Liều atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử là 10 đến 80 mg mỗi ngày (xem phần 12). Atorvastatin nên được sử dụng như một chất bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ như khử LDL) hoặc nếu các phương pháp điều trị này không khả dụng.

Phòng chống bệnh tim mạch

Trong các thử nghiệm phòng ngừa ban đầu, liều là 10 mg/ngày. Liều cao hơn có thể cần thiết để đạt được mức cholesterol (LDL-) theo hướng dẫn hiện hành.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Thận trọng khi sử dụng atorvastatin cho bệnh nhân suy gan. Atorvastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan đang hoạt động.

Người già

Hiệu quả và độ an toàn ở bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng theo liều khuyến cáo đạt kết quả tương tự như các đối tượng khác nói chung.

Trẻ em

Tăng cholesterol máu:

Việc sử dụng cho trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở trẻ em và bệnh nhân nên được kiểm tra một cách thường xuyên để đánh giá sự tiến triển.

Đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày. Có thể tăng liều lên 80 mg mỗi ngày, tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp. Liều dùng nên được cá nhân hóa theo mục tiêu điều trị được khuyến nghị. Nên điều chỉnh liều trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc xác định liều lên đến 80 mg mỗi ngày được hỗ trợ bởi dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu ở trẻ em bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử.

Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi được lấy từ các nghiên cứu nhãn mở. Atorvastatin không được chỉ định trong điều trị bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong các phần 10, 12 và 13 nhưng không có khuyến nghị nào về liều có thể được đưa ra.

Các dạng được phẩm khác có thể thích hợp hơn cho đối tượng này.

Cách dùng:

Atorvastatin dùng đường uống. Mỗi liều atorvastatin hàng ngày có thể được uống cùng một lúc hoặc bất kỳ lúc nào trong ngày cùng với thức ăn hoặc không cùng thức ăn.

Dùng chung với các loại thuốc khác

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng vi-rút viêm gan C elbasvir/grazoprevir hoặc letermovir để dự phòng nhiễm cytomegalovirus đồng thời với atorvastatin, liều atorvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày.

Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin.

5. Chống chỉ định

Atorvastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào trong thành phần.
- Mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.
- Trong thời kỳ mang thai, đang cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- Được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.

6. Cảnh báo và thận trọng

Suy gan

Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Bệnh nhân có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào liên quan đến tổn thương gan nên được thực hiện các xét nghiệm chức năng gan. Những bệnh nhân tăng nồng độ transaminase nên được theo dõi cho đến khi (các) bất thường được giải quyết. Nếu sự gia tăng transaminase lớn hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) vẫn kéo dài, nên giảm liều hoặc ngừng sử dụng atorvastatin.

Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Phòng ngừa đột quỵ bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL)

Trong một phân tích hậu định về các loại đột quỵ ở bệnh nhân không bị bệnh tim mạch vành (CHD) bị đột quỵ gần đây hoặc có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở những bệnh nhân bắt đầu sử dụng atorvastatin 80 mg cao hơn so với giả dược. Nguy cơ gia tăng được đặc biệt ghi nhận ở những bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc nhồi máu tuyến lệ khi bắt đầu nghiên cứu. Đối với bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc nhồi máu tuyến lệ, sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, và nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ xuất huyết nên được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

Ảnh hưởng cơ xương

Atorvastatin, giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, trong một số trường hợp hiếm gặp, có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao rõ rệt (> 10 lần ULN), myoglobinaemia và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Rất hiếm báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ gần dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù ngừng điều trị với statin, kháng thể kháng HMG CoA reductase dương tính và cải thiện với các thuốc ức chế miễn dịch.

Trước khi điều trị

Atorvastatin nên được kê đơn một cách thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố tiền đề gây tiêu cơ vân. Nên đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các trường hợp sau:

- Suy thận
- Suy giáp
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử nhiễm độc cơ trước đây với statin hoặc fibrat
- Tiền sử bệnh gan trước đây và/hoặc uống nhiều rượu
- Ở người cao tuổi (> 70 tuổi), sự cần thiết của phép đo này nên được xem xét, tùy theo sự hiện diện của các yếu tố tiền đề gây tiêu cơ vân khác
- Các trường hợp mà sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể xảy ra, chẳng hạn như các tương tác (xem phần 9) và các đối tượng đặc biệt bao gồm di truyền (xem phần 13)

Trong những trường hợp như vậy, nên cân nhắc những rủi ro và lợi ích có thể có, và nên theo dõi lâm sàng.

Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 lần ULN) lúc ban đầu, không nên bắt đầu điều trị.

Thông số creatin kinase

Không nên đo creatine kinase (CK) sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân hợp lý nào khác làm tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích giá trị trở nên khó khăn. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể lúc ban đầu (> 5 lần ULN), nên đo lại nồng độ trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả.

Trong khi điều trị

- Bệnh nhân phải được yêu cầu báo cáo kịp thời các cơn đau cơ, chuột rút, hoặc suy nhược, đặc biệt nếu có kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt.
- Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng atorvastatin, thì nên đo nồng độ CK của họ. Nếu các mức này được phát hiện là tăng đáng kể (> 5 lần ULN) thì nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK tăng lên đến $\leq 5 \times$ ULN, nên xem xét ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, thì việc sử dụng lại atorvastatin hoặc sử dụng statin thay thế có thể được xem xét ở liều thấp nhất và có sự theo dõi chặt chẽ.
- Phải ngừng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng đáng kể về mặt lâm sàng ($> 10 \times$ ULN), hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng atorvastatin đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir và thuốc ức chế men protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, v.v.). Nguy cơ mắc bệnh về cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất của axit fibric khác, thuốc kháng vi-rút để điều trị viêm gan C (HCV) (ví dụ: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin hoặc ezetimib. Nếu có thể, nên cân nhắc các phương pháp thay thế khác (không có tương tác) thay cho phương pháp sử dụng thuốc.

Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc liều atorvastatin khởi đầu thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này (xem phần 9).

Atorvastatin không được dùng đồng thời với các công thức toàn thân của axit fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng axit fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng axit fusidic toàn thân được coi là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng axit fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp axit fusidic và statin (xem phần 9). Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc mệt.

Liệu pháp statin có thể được áp dụng lại sau bảy ngày kể từ liều axit fusidic cuối cùng.

Trong những trường hợp ngoại lệ, khi cần dùng axit fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ, để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, chỉ nên xem xét việc sử dụng đồng thời atorvastatin và axit fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ em

Không quan sát thấy ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến sự tăng trưởng và phát triển giới tính trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá về sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá Giai đoạn Tanner, và đo chiều cao và cân nặng (xem phần 10).

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài (xem phần 10). Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, có thể gây ra tăng đường huyết và cần có sự chăm sóc đái tháo đường thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này vượt trội hơn bởi sự giảm nguy cơ các bệnh về mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Tá được vừa đủ

Atorvastatin chứa monohydrat lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị.

Thai kỳ

Atorvastatin được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Tính an toàn ở phụ nữ có thai chưa được nghiên cứu. Không có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào với atorvastatin được tiến hành trên phụ nữ có thai. Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tử cung tiếp xúc với chất ức chế men

HMG-CoA reductase đã được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Điều trị cho bà mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonat của thai nhi, một tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng sử dụng các sản phẩm thuốc hạ lipid máu thông thường trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, atorvastatin không nên dùng cho phụ nữ đang mang thai, đang cố gắng mang thai hoặc nghi ngờ mình có thai. Việc điều trị bằng atorvastatin nên được đình chỉ trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được rằng người phụ nữ không có thai.

Cho con bú

Không rõ atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương tự như trong sữa. Do khả năng xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng, phụ nữ dùng atorvastatin không nên cho con bú. Atorvastatin được chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam hoặc nữ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Atorvastatin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc dùng chung với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là cơ chất của chất vận chuyển ở gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là cơ chất của chất vận chuyển ra P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và sự thanh thải của atorvastatin (xem phần 13). Dùng đồng thời các sản phẩm thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời atorvastatin với các sản phẩm thuốc khác có khả năng gây ra bệnh cơ, như các dẫn xuất của axit fibrin và ezetimib (xem phần 5 và 6).

Thuốc ức chế CYP3A4

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh là làm tăng nồng độ atorvastatin rõ rệt (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, một số thuốc kháng vi-rút được sử dụng trong điều trị HCV (ví dụ như elbasvir/grazoprenavir), và thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v.) nên tránh nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh được việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc này với atorvastatin, nên xem xét liều khởi đầu và liều tối đa thấp hơn của atorvastatin và khuyến cáo theo dõi lâm sàng bệnh nhân thích hợp (xem Bảng 1).

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Tăng nguy cơ bệnh cơ đã được quan sát thấy khi sử dụng erythromycin kết hợp với statin. Các nghiên cứu tương tác đánh giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và việc dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng tiếp xúc với atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc liều atorvastatin tối đa thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng bệnh nhân thích hợp khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế chất vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1), nên

sử dụng đồng thời atorvastatin với rifampin, vì việc dùng atorvastatin chậm trễ sau khi dùng rifampin có thể làm giảm đáng kể ở nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan vẫn chưa được biết rõ và nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về hiệu quả.

Chất ức chế vận chuyển

Các chất ức chế protein vận chuyển có thể làm tăng sự tiếp xúc toàn thân của atorvastatin. Ciclosporin và letermovir đều là chất ức chế các chất vận chuyển liên quan đến việc thải loại atorvastatin, tức là OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP dẫn đến tăng phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Ảnh hưởng của việc ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở gan đối với sự phơi nhiễm atorvastatin trong tế bào gan vẫn chưa được biết rõ. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, nên giảm liều và theo dõi hiệu quả trên lâm sàng (xem Bảng 1).

Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin (xem phần 6).

Gemfibrozil/dẫn xuất của axit fibric

Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất của axit fibric và atorvastatin. Nếu không thể tránh được dùng đồng thời, nên sử dụng liều atorvastatin thấp nhất để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp (xem phần 6).

Ezetimib

Việc sử dụng một mình ezetimib có liên quan đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó thấp hơn (tỷ lệ của nồng độ atorvastatin: 0,74) khi colestipol được dùng đồng thời với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng lên lipid lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được sử dụng đồng thời so với khi dùng một mình.

Axit fusidic

Nguy cơ mắc bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời axit fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này (cho dù nó là dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này.

Nếu cần điều trị bằng axit fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị atorvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng axit fusidic (xem phần 6).

Colchicin

Mặc dù các nghiên cứu tương tác với atorvastatin và colchicin chưa được tiến hành, các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo khi dùng atorvastatin đồng thời với colchicin, và cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin đối với các sản phẩm thuốc dùng chung

Digoxin

Khi dùng đồng thời nhiều liều digoxin và 10 mg atorvastatin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc uống tránh thai

Sử dụng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin mãn tính, việc sử dụng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm thời gian prothrombin khoảng 1,7 giây trong 4 ngày đầu dùng thuốc và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày sau khi điều trị atorvastatin. Mặc dù chỉ có một số trường hợp rất hiếm về tương tác thuốc chống đông máu nghiêm trọng trên lâm sàng được báo cáo, vẫn nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên đầy đủ trọng

thời gian điều trị sớm để đảm bảo rằng không xảy ra sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin ổn định đã được ghi lại, có thể theo dõi thời gian prothrombin ở những khoảng thời gian thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi hoặc ngừng sử dụng atorvastatin, quy trình tương tự nên được lặp lại. Điều trị với atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác trong đối tượng trẻ em không được biết. Các tương tác được đề cập ở trên đối với người lớn và các cảnh báo trong phần 6 cần được suy xét cân nhắc cho đối tượng trẻ em.

Tương tác thuốc

Bảng 1: Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc dùng chung đối với dược động học của atorvastatin

Chế độ dùng thuốc và sản phẩm dùng chung	Atorvastatin		
	Liều lượng (mg)	Tỷ lệ AUC *	Khuyến nghị lâm sàng *
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày	10 mg OD trong 7 ngày	8,3	Chống chỉ định dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir (xem phần 5).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến ngày 21)	40 mg vào ngày 1; 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày.
Telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	Khuyến cáo theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp cần dùng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Với liều atorvastatin vượt quá 20 mg, khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp cần dùng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Với liều atorvastatin vượt quá 40 mg, khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày	10 mg SD	1,95	Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg khi dùng chung với các sản phẩm có chứa elbasvir

			hoặc grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 ngày	20 mg SD	3,29	Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg khi dùng chung với các sản phẩm có chứa letermovir.
Nelfinavir 1,250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến nghị cụ thể.
Nước ép bưởi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi và atorvastatin đồng thời.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1.51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của diltiazem, nên theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, liều duy nhất	80 mg, SD	1.18	Không có khuyến nghị cụ thể.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến nghị cụ thể.
Colestipol 10 g BID, 24 tuần	40 mg OD trong 8 tuần	0,74 **	Không có khuyến nghị cụ thể.
Hỗn dịch kháng axit của magiê và nhôm hydroxit, 30 mL QID, 17 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,66	Không có khuyến nghị cụ thể.
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến nghị cụ thể.
Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (dùng chung)	40 mg SD	1,12	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, thì nên dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, với sự theo dõi lâm sàng.
Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (các liều cách nhau)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Khuyến cáo liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Khuyến cáo liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Khuyến cáo liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này. Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg trong thời gian dùng chung với boceprevir.

* Đại diện cho tỷ lệ các phương pháp điều trị (dùng thuốc đồng thời với atorvastatin so với atorvastatin đơn thuần).

Xem phần 6 và 9 để biết ý nghĩa lâm sàng.

* Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một ly nước buổi 240 ml cũng làm giảm AUC xuống 20,4% đối với chất chuyển hóa orthohydroxy hoạt động. Một lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 lít mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin lên 2,5 lần và AUC của chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa) tăng 1,3 lần.

** Tỷ lệ dựa trên một mẫu đơn được thực hiện sau liều 8-16 giờ.
OD = một lần mỗi ngày; SD = liều duy nhất; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin đến dược động học của các sản phẩm thuốc dùng chung

Atorvastatin và chế độ dùng thuốc	Sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời		
	Sản phẩm thuốc/Liều lượng (mg)	Tỷ lệ AUC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày	1,15	Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc uống tránh thai OD, 2 tháng	1,28	Không có khuyến nghị cụ thể.
	- Norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	1,19	
80 mg OD trong 15 ngày	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến nghị cụ thể.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến nghị cụ thể.
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không có khuyến nghị cụ thể.
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không có khuyến nghị cụ thể.

[&] Đại diện cho tỷ lệ các phương pháp điều trị (dùng thuốc đồng thời với atorvastatin so với atorvastatin đơn thuần).

* Sử dụng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ít hoặc không phát hiện được tác dụng thanh thải phenazon.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều duy nhất; BID = hai lần mỗi ngày.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với atorvastatin với 16.066 (8.755 atorvastatin so với 7.311 giả dược) bệnh nhân được điều trị trong thời gian trung bình là 53 tuần, 5,2% bệnh nhân ngừng atorvastatin do phản ứng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau lưu hành mở rộng, bảng sau đây trình bày hồ sơ phản ứng có hại đối với atorvastatin.

Các tần số ước tính của các phản ứng được xếp theo quy ước sau: *phổ biến* (≥ 1/100 đến < 1/10); *không phổ biến* (≥ 1/1.000 đến < 1/100); *hiếm* (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); *rất hiếm* (< 1/10.000), *không xác định* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ thống cơ quan phân loại	Phổ biến ≥ 1/100 đến < 1/10	Không phổ biến ≥ 1/1000 đến < 1/100	Hiếm ≥ 1/10000 đến < 1/1000	Rất hiếm < 1/10000	Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Viêm mũi họng				

Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng dị ứng			Sốc phản vệ	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết	Hạ đường huyết Tăng cân Biếng ăn			
Rối loạn tâm thần		Ác mộng, mất ngủ			
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Chóng mặt Loạn cảm Giảm cảm giác Rối loạn chức năng Hay quên	Bệnh lý thần kinh ngoại vi.		
Rối loạn mắt	Nhìn mờ		Rối loạn thị giác		
Rối loạn Tai và Mê đạo*		Ù tai		Mất thính giác	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Đau họng Chảy máu cam				
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón Đầy hơi Khó tiêu Buồn nôn Tiêu chảy	Nôn mửa Đau bụng trên và dưới Chướng bụng Viêm tụy			
Rối loạn gan mật		Viêm gan	Ú mật	Suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Mày đay Phát ban da Ngứa Rụng tóc	Phù mạch, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ Đau khớp Đau tứ chi Cơ cứng cơ Sưng khớp Đau lưng	Đau cổ Mỏi cơ	Bệnh cơ Viêm cơ Tiêu cơ vân Đứt cơ Viêm gân, đôi khi phức tạp do đứt gân	Hội chứng giống lupus	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú				Nữ hóa tuyến vú	
Các rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc*		Khó chịu Suy nhược Đau ngực Phù ngoại vi Mệt mỏi Sốt			
Kiểm tra	Xét nghiệm chức năng gan bất thường, creatine kinase máu tăng	Bạch cầu trong nước tiểu dương tính			

Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, transaminase huyết thanh tăng cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần phải gián đoạn điều trị. Tăng transaminase huyết thanh quan trọng về mặt lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Những sự gia tăng này có liên quan đến liều lượng và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatine kinase (CK) trong huyết thanh cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Mức trên 10 lần mức trên bình thường xảy ra ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin (xem phần 6).

Trẻ em

Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có biểu hiện không mong muốn nói chung tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được quan sát thấy ở cả hai nhóm, bỏ qua đánh giá quan hệ nhân quả, là nhiễm khuẩn. Không có ảnh hưởng đáng kể nào về mặt lâm sàng đối với sự phát triển và hình thành giới tính được quan sát thấy trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá về sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá Giai đoạn Tanner, đo chiều cao và cân nặng. Hồ sơ an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhân trẻ em tương tự như hồ sơ an toàn đã biết của atorvastatin ở bệnh nhân người lớn.

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn cho 520 bệnh nhi được sử dụng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6 đến 9 tuổi và 392 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10 đến 17.

Dựa trên dữ liệu có sẵn, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại ở trẻ em tương tự như người lớn.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục.
- Trầm cảm.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài (xem phần 6).
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², triglycerid tăng, tiền sử tăng huyết áp).

11. Quá liều và cách xử trí

Điều trị cụ thể không có sẵn cho quá liều atorvastatin. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ, theo yêu cầu. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ CK huyết thanh. Do sự gắn kết rộng rãi của atorvastatin với protein huyết tương, chạy thận nhân tạo được cho rằng sẽ không làm tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất điều chỉnh lipid, chất ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA05.

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh, chọn lọc của HMG-CoA reductase, enzyme giới hạn tốc độ chịu trách nhiệm chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cả cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại vi. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein trong huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và sau đó là sinh tổng hợp cholesterol ở gan và làm tăng số lượng các thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào để tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và số lượng các hạt LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng mạnh mẽ và bền vững trong hoạt động của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử, một nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ lipid máu.

Atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%) và triglycerid (14% - 33%) trong khi tạo ra sự gia tăng thay đổi HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu đáp ứng liều. Những kết quả này phù hợp ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử, các dạng tăng cholesterol máu không thuộc di truyền, và tăng lipid máu hỗn hợp, kể cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong do tim mạch.

Tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử

Trong một nghiên cứu "sử dụng ưu tiên", nhãn mở, đa địa danh trong 8 tuần với giai đoạn mở rộng tùy chọn có độ dài thay đổi, 335 bệnh nhân đã được ghi danh, 89 trong số đó được xác định là bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử. Từ 89 bệnh nhân này, tỷ lệ phần trăm giảm LDL-C trung bình là khoảng 20%. Atorvastatin được dùng với liều lên đến 80 mg/ngày.

Xơ vữa động mạch

Trong nghiên cứu đảo ngược xơ vữa động mạch với nghiên cứu hạ lipid máu tích cực (REVERSAL), hiệu quả của việc hạ lipid máu tích cực với atorvastatin 80 mg và mức độ hạ lipid tiêu chuẩn với pravastatin 40 mg đối với chứng xơ vữa động mạch vành được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS), trong quá trình chụp mạch, đối với bệnh nhân bị bệnh tim mạch vành. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa địa danh, có đối chứng này, IVUS được thực hiện ở thời điểm ban đầu và sau 18 tháng ở 502 bệnh nhân. Ở nhóm atorvastatin (n = 253), không có sự tiến triển của xơ vữa động mạch.

Thay đổi phần trăm trung bình, so với ban đầu, trong tổng thể tích mảng xơ vữa (tiêu chí nghiên cứu chính) là -0,4% (p = 0,98) ở nhóm atorvastatin và +2,7% (p = 0,001) ở nhóm pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, tác dụng của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02). Ảnh hưởng của việc hạ lipid máu chuyên sâu trên các tiêu chí tim mạch (ví dụ như cần tái thông mạch máu, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và tử vong do mạch vành) không được khảo sát trong nghiên cứu này.

Ở nhóm atorvastatin, LDL-C giảm xuống trung bình $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) và ở nhóm pravastatin, LDL-C giảm xuống trung bình $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) (p < 0,0001). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể TC trung bình 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), nồng độ TG trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009), và apolipoprotein B trung bình 39,1% (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin làm tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, p = NS). Có mức giảm trung bình 36,4% CRP ở nhóm atorvastatin so với mức giảm 5,2% ở nhóm pravastatin (p < 0,0001).

Kết quả nghiên cứu thu được với cường độ liều 80 mg. Do đó, chúng không thể được ngoại suy cho các cường độ liều thấp hơn.

Độ an toàn và khả năng dung nạp của hai nhóm điều trị là tương đương nhau.

Tác động của việc hạ lipid máu chuyên sâu trên các tiêu chí tim mạch chính không được khảo sát trong nghiên cứu này. Do đó, ý nghĩa lâm sàng của các kết quả hình ảnh này đối với việc phòng ngừa chính và thứ phát các biến cố tim mạch vẫn chưa được biết rõ.

Hội chứng mạch vành cấp

Trong nghiên cứu MIRACL, atorvastatin 80 mg đã được đánh giá trên 3.086 bệnh nhân (atorvastatin n = 1.538; giả dược n = 1.548) bị hội chứng mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Điều trị được bắt đầu trong giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài trong thời gian 16 tuần. Điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày làm tăng thời gian xuất hiện chỉ tiêu chính kết hợp, được định nghĩa là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim (MI) không từ vong, ngừng tim hồi sức hoặc cơn đau thắt ngực với bằng chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim cần nhập viện, cho thấy nguy cơ giảm 16% (p = 0,048). Điều này chủ yếu là do giảm 26% số lần tái nhập viện do cơn đau thắt ngực có bằng chứng thiếu máu cục bộ cơ tim (p = 0,018). Các chỉ tiêu phụ khác không đạt được ý nghĩa thống kê (tổng thể: Giả dược: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).

Hồ sơ an toàn của atorvastatin trong nghiên cứu MIRACL phù hợp với những gì được mô tả trong phần 10.

Phòng chống bệnh tim mạch

Tác dụng của atorvastatin đối với bệnh tim mạch vành gây tử vong và không gây tử vong đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, thử nghiệm kết quả tim mạch Anglo-Scandinavia (ASCOT-LLA). Bệnh nhân cao huyết áp, 40-79 tuổi, không bị nhồi máu cơ tim trước đó hoặc đã điều trị đau thắt ngực, và có mức TC $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tất cả bệnh nhân có ít nhất 3 trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch được xác định trước: giới tính nam, tuổi ≥ 55 , hút thuốc lá, đái tháo đường, tiền sử bệnh tim mạch vành (CHD) ở người thân mức độ 1, TC: HDL-C > 6 , bệnh mạch máu ngoại vi, phì đại tâm thất trái, tai biến mạch máu não trước đó, bất thường điện tâm đồ cụ thể, protein niệu/albumin niệu. Không phải tất cả bệnh nhân được bao gồm đều được ước tính có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch lần đầu.

Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp chống tăng huyết áp (chế độ dựa trên amlodipin hoặc atenolol) và atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 5.168) hoặc giả dược (n = 5.137).

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

Biến cố	Giảm rủi ro tương đối (%)	Số biến cố (Atorvastatin và Placebo)	Giảm rủi ro tuyệt đối ¹ (%)	Giá trị p
CHD gây tử vong và MI không tử vong	36%	100 so với 154	1,1%	0,0005
Tổng số các biến cố tim mạch và quy trình tái thông mạch máu	20%	389 so với 483	1,9%	0,0008
Tổng số biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	1,4%	0,0006

¹ Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ biến cố thô xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,3 năm.

CHD = bệnh tim mạch vành; MI = nhồi máu cơ tim.

Tổng số ca tử vong và tử vong tim mạch không giảm đáng kể (185 so với 212 biến cố, p = 0,17 và 74 so với 82 biến cố, p = 0,51). Trong các phân tích phân nhóm theo giới tính (81% nam, 19% nữ), tác dụng có lợi của atorvastatin được thấy ở nam nhưng không thể xác định được ở nữ có thể do tỷ lệ biến cố thấp ở phân nhóm nữ. Tử vong nói chung và tử vong tim mạch cao hơn về số lượng ở bệnh nhân nữ (38 so với 30 và 17 so với 12), nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê. Có tương tác điều trị đáng kể bằng liệu pháp cơ bản hạ huyết áp. Chỉ tiêu chính (CHD tử vong cộng với MI không tử vong) đã giảm đáng kể bởi atorvastatin ở những bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), nhưng không phải ở những người được điều trị bằng atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

Hiệu quả của atorvastatin đối với bệnh tim mạch gây tử vong và không tử vong cũng được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa địa danh, có đối chứng với giả dược, Nghiên cứu CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, 40-75 tuổi, không có tiền sử bệnh tim mạch và với LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) và TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Tất cả bệnh nhân có ít nhất 1 trong các yếu tố nguy cơ sau: tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh vông mạc, albumin niệu vi lượng hoặc albumin niệu đại thể.

Bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 1.428) hoặc giả dược (n = 1.410) trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

Biến cố	Giảm rủi ro tương đối (%)	Không có biến cố nào (atorvastatin so với giả dược)	Giảm rủi ro tuyệt đối ¹ (%)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (AMI gây tử vong và không tử vong, MI thầm lặng, tử vong do CHD cấp tính, đau thắt ngực không ổn định, CABG, PTCA, tái thông mạch máu, đột quỵ)	37%	83 so với 127	3,2%	0,0010
MI (AMI gây tử vong và không tử vong, MI thầm lặng)	42%	38 so với 64	1,9%	0,0070
Đột quỵ (gây tử vong và không gây tử vong)	48%	21 so với 39	1,3%	0,0163

¹ Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ các biến cố xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

AMI = nhồi máu cơ tim cấp tính; CABG = ghép nối động mạch vành; CHD = bệnh tim mạch vành; MI = nhồi máu cơ tim; PTCA = nong mạch vành qua da.

Không có bằng chứng về sự khác biệt trong hiệu quả điều trị theo giới tính, tuổi tác hoặc mức LDL-C ban đầu của bệnh nhân. Một hướng đi thuận lợi đã được quan sát thấy về tỷ lệ tử vong (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp tử vong ở nhóm atorvastatin, p = 0,0592).

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu Phòng ngừa đột quỵ bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL), tác dụng của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược đối với đột quỵ được đánh giá ở 4.731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước đó và không có tiền sử của bệnh tim mạch vành (CHD). Bệnh nhân là nam giới 60%, từ 21-92 tuổi (tuổi trung bình 63 tuổi), và có mức LDL cơ bản trung bình là 133 mg/dl (3,4 mmol/l). LDL-C trung bình là 73 mg/dl (1,9 mmol/l) khi điều trị với atorvastatin và 129 mg/dl (3,3 mmol/l) khi điều trị với giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm 15% nguy cơ của chỉ tiêu chính là đột quỵ tử vong hoặc không tử vong (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p = 0,05 hoặc 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p = 0,03 sau khi điều chỉnh cho các yếu tố ban đầu) so với giả dược. Tử vong do tất cả nguyên nhân là 9,1% (216/2.365) đối với atorvastatin so với 8,9% (211/2.366) đối với giả dược.

Trong một phân tích hậu định, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ do thiếu máu cục bộ (218/2.365, 9,2% so với 274/2.366, 11,6%, p = 0,01) và tăng tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2.365, 2,3% so với 33/2.366, 1,4%, p = 0,02) so với giả dược.

- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng lên ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu với đột quỵ xuất huyết trước đó (7/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), và nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ là tương tự giữa các nhóm (3/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng lên ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu với nhồi máu tuyến lệ trước đó (20/708 đối với atorvastatin so với 4/701 đối với giả dược; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), nhưng nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ cũng giảm ở những bệnh nhân này (79/708

đối với atorvastatin so với 102/701 đối với giả dược; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Có thể nguy cơ đột quỵ thực sự tăng lên ở những bệnh nhân bị nhồi máu tuyến lệ trước đó dùng atorvastatin 80 mg/ngày.

Từ vong do tất cả nguyên nhân là 15,6% (7/45) đối với atorvastatin so với 10,4% (5/48) trong phân nhóm bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó. Từ vong do mọi nguyên nhân là 10,9% (77/708) đối với atorvastatin so với 9,1% (64/701) đối với giả dược trong phân nhóm bệnh nhân có nhồi máu ổ khuyết trước đó.

Trẻ em

Tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử ở bệnh nhi 6-17 tuổi

Một nghiên cứu nhân mở kéo dài 8 tuần để đánh giá được động học, dược lực học, tính an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin đã được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử được xác nhận về mặt di truyền và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l. Tổng cộng có 39 trẻ em và thanh thiếu niên, từ 6 đến 17 tuổi, đã được ghi danh. Nhóm A bao gồm 15 trẻ, từ 6 đến 12 tuổi và ở Giai đoạn Tanner 1. Nhóm B bao gồm 24 trẻ, 10 đến 17 tuổi và ở Giai đoạn Tanner ≥ 2 .

Liều ban đầu của atorvastatin là 5 mg mỗi ngày cho viên nén nhai trong Nhóm A và 10 mg mỗi ngày cho một công thức viên nén trong Nhóm B. Liều atorvastatin được phép tăng gấp đôi nếu một đối tượng không đạt được LDL-C mục tiêu là $< 3,35$ mmol/l ở Tuần thứ 4 và nếu atorvastatin được dung nạp tốt.

Giá trị trung bình cho LDL-C, TC, VLDL-C và Apo B giảm ở Tuần 2 trong tất cả các đối tượng. Đối với các đối tượng có liều tăng gấp đôi, các lần giảm bổ sung được quan sát thấy sớm nhất là 2 tuần, ở lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Phần trăm giảm trung bình của các thông số lipid là tương tự nhau đối với cả hai nhóm, bất kể đối tượng có duy trì liều ban đầu hay tăng gấp đôi liều ban đầu hay không. Ở Tuần thứ 8, trung bình, phần trăm thay đổi so với ban đầu trong LDL-C và TC lần lượt là khoảng 40% và 30% trong phạm vi phơi nhiễm.

Trong một nghiên cứu mở rộng thứ hai, một nhánh nghiên cứu, 271 trẻ em bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử (HeFH) nam và nữ từ 6-15 tuổi đã được ghi danh và điều trị bằng atorvastatin trong tối đa ba năm. Việc đưa vào nghiên cứu yêu cầu đã được xác nhận HeFH và mức LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l (khoảng 152 mg/dl). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em ở giai đoạn phát triển Tanner 1 (thường dao động từ 6-10 tuổi). Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) được bắt đầu ở liều 5 mg (viên nhai) ở trẻ em dưới 10 tuổi. Trẻ em từ 10 tuổi trở lên được bắt đầu với 10 mg atorvastatin (một lần mỗi ngày). Tất cả trẻ em có thể điều chỉnh đến liều cao hơn để đạt được mục tiêu $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Liều trung bình cho trẻ từ 6 đến 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ từ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Giá trị LDL-C ban đầu trung bình ($\pm$ SD) là 6,12 (1,26) mmol/l, xấp xỉ 233 (48) mg/dl. Xem bảng 3 dưới đây để biết kết quả cuối cùng.

Dữ liệu có kết quả nhất quán rằng không có tác dụng của thuốc đối với bất kỳ thông số nào về tăng trưởng và phát triển (ví dụ: chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá của Điều tra viên về Sự trưởng thành và Phát triển Tổng thể) ở các đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên có HeFH được điều trị với atorvastatin trên 3 năm nghiên cứu. Không có tác dụng nào do Điều tra viên đánh giá về chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI theo tuổi hoặc theo giới tính khi thăm khám.

Bảng 3: Tác dụng hạ lipid máu của atorvastatin ở trẻ em trai và gái vị thành niên bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử (mmol/l)

Thời điểm	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	XL (SD)	Apo B (SD) #
Mức ban đầu	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28) **
Tháng 30	206	4,95 (0,77) *	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38) *	0,90 (0,17) *
Tháng 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20) ***

TC = cholesterol toàn phần; LDL-C = cholesterol lipoprotein mật độ thấp; HDL-C = cholesterol lipoprotein mật độ cao; TG = triglycerid; Apo B = apolipoprotein B; "Tháng 36/ET" bao gồm dữ liệu về lượt truy cập cuối cùng cho các đối tượng đã kết thúc tham gia trước thời điểm 36 tháng theo lịch trình cũng như dữ liệu 36 tháng đầy đủ cho các đối tượng hoàn thành 36 tháng tham gia; "*" = Tháng 30 N cho tham số này là 207; "***" = Giá trị ban đầu N cho tham số này là 270; "****" = Tháng 36/ET

N cho tham số này là 243; “#” = g/L cho Apo B.

Tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử ở bệnh nhi 10-17 tuổi

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược, theo sau là giai đoạn nhãn mờ, 187 bé trai và bé gái 10-17 tuổi (tuổi trung bình là 14,1 tuổi) bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được phân ngẫu nhiên vào nhóm atorvastatin (n = 140) hoặc giả dược (n = 47) trong 26 tuần và sau đó tất cả được dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và được điều chỉnh lên 20 mg nếu mức LDL-C > 3,36 mmol/l. Atorvastatin làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL-C trung bình đạt được là 3,38 mmol/l (khoảng: 1,81 - 6,26 mmol/l) ở nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/l (khoảng: 3,93 - 9,96 mmol/l) ở nhóm giả dược trong giai đoạn mù đôi 26 tuần.

Một nghiên cứu nhi khoa bổ sung về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu từ 10-18 tuổi đã chứng minh rằng atorvastatin (N = 25) làm giảm đáng kể LDL-C ở tuần 26 (p < 0,05) so với colestipol (N = 31).

Một nghiên cứu “sử dụng ưu tiên” ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nặng (bao gồm cả tăng cholesterol máu đồng hợp tử) bao gồm 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin được điều chỉnh theo đáp ứng (một số đối tượng nhận được 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu kéo dài 3 năm: LDL-cholesterol đã giảm 36%.

Hiệu quả lâu dài của liệu pháp atorvastatin trong giai đoạn thời thơ ấu để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành vẫn chưa được thiết lập.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ nghĩa vụ gửi kết quả nghiên cứu với atorvastatin ở trẻ em từ 0 đến dưới 6 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu dị hợp tử và ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử, kết hợp (hỗn hợp) tăng cholesterol máu, tăng cholesterol máu nguyên phát và trong dự phòng các biến cố tim mạch (xem phần 4 để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống; nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) xảy ra trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tương ứng với liều atorvastatin. Sau khi uống, atorvastatin viên nén bao phim có sinh khả dụng từ 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase là khoảng 30%. Tính sinh khả dụng toàn thân thấp được cho là do sự thanh thải lần đầu ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa qua gan.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 381 lít. Atorvastatin gắn kết $\geq 98\%$ với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất ortho- và parahydroxyl hóa và các sản phẩm oxy hóa beta khác nhau. Ngoài các con đường khác, các sản phẩm này còn được chuyển hóa qua quá trình glucuronid hóa. *In vitro*, sự ức chế HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl hóa tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế tuần hoàn đối với HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu trong mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin dường như không trải qua tuần hoàn gan ruột đáng kể. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là khoảng 20 đến 30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển ở gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là cơ chất của các protein vận chuyển ra P-glycoprotein

(P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và độ thanh thải của atorvastatin.

Đối tượng đặc biệt

Người già

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó cao hơn ở người già khỏe mạnh so với người trẻ tuổi trong khi tác dụng trên lipid tương đương với tác dụng ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu nhấn mở, kéo dài 8 tuần, Giai đoạn Tanner 1 (N = 15) và Giai đoạn Tanner ≥ 2 (N = 24) bệnh nhân nhi (từ 6-17 tuổi) bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l được điều trị bằng 5 hoặc 10 mg viên nhai hoặc 10 hoặc 20 mg viên nén atorvastatin bao phim một lần mỗi ngày. Trọng lượng cơ thể là hiệp phương sai quan trọng duy nhất trong mô hình được động quần thể atorvastatin. Độ thanh thải atorvastatin đường uống ở đối tượng trẻ em tương tự như người lớn khi được chia tỷ lệ bằng trọng lượng cơ thể. Giảm LDL-C và TC liên tục được quan sát thấy trong phạm vi phơi nhiễm atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở phụ nữ khác với ở nam giới (Phụ nữ: cao hơn khoảng 20% đối với C_{max} và thấp hơn khoảng 10% đối với AUC). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng lên lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó.

Suy gan

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tăng lên rõ rệt (khoảng 16 lần ở C_{max} và khoảng 11 lần ở AUC) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

SLCO1B1 đa hình

Gan hấp thu tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân có SLCO1B1 đa hình có nguy cơ tăng phơi nhiễm atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tính đa hình trong gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến việc phơi nhiễm atorvastatin (AUC) cao hơn 2,4 lần so với những cá nhân không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Sự hấp thu atorvastatin ở gan bị suy giảm do di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Các hậu quả có thể xảy ra vẫn chưa được biết.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x 10 viên, Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 5 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

